

Pramesthie, et al, Pengaruh Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa K-15.....

Pengaruh Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa K-15 dan Etil Selulosa N-22 terhadap Prosentase Kelembapan Air dan Pelepasan Meloksikam dari Sediaan Plester (*The Influence of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose K-15 and Ethyl Cellulose N-22 Ratio on Procentage Moisture Content and Release From Meloxicam Patch*)

Monica Iwud Rully Pramesthie, Lidya Ameliana, Budipratiwi Wisudyaningsih.

Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

e-mail korespondensi: miiwudh@gmail.com

Abstract

The present research has been undertaken with the aim to develop a transdermal patch of meloxicam with ratio of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) K-15 and ethylcellulose (EC) N-22 as a matrix were 1:9 (Formula 1), 2:8 (Formula 2), 3:7 (Formula 3). The physicochemical parameters like organoleptic and % moisture content were evaluated. Released test using dissolution apparatus were carried out in 500 mL of phosphate buffer saline pH 7.4 ± 0.05 at temperature $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ with speed of swirl 50 rpm. Results were analyzed by statistic programmed of SPSS using one way analysis of variance with degree of believed 95% ($\alpha = 0.05$). The results of evaluation of patch dosage, transdermal patches were found yellow, odorless and dry. Result of moisture content F(1) 1.168 ± 0.009 %; F(2) 1.841 ± 0.019 % and F(3) 2.584 ± 0.025 %. Result of in vitro drug release F(1) $364.865 \pm 0.701 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$; F(2) $397.212 \pm 0.441 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ and F(3) $439.277 \pm 0.559 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. It can be concluded that the combination of HPMC K-15 and EC N-22 at ratio 7:3 was the best choice for manufacturing transdermal patch based on physicochemical and the release profile.

Keywords: transdermal patch, meloxicam, hydroxypropylmethyl celulosa, ethylcellulosa

Abstrak

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengembangkan transdermal plester meloksikam dengan perbandingan hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K-15 dan etil selulosa (EC) N-22 1:9 (Formula 1), 2:8 (Formula 2), 3:7 (Formula 3). Parameter fisika kimia seperti organoleptis dan kelembapan air di evaluasi. Uji disolusi dengan media larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0.05$ sebanyak 500,0 mL dengan temperatur percobaan $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ diaduk pada kecepatan 50 rpm. Hasil dianalisis menggunakan SPSS dengan metode ONE WAY ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil evaluasi sediaan plester, menunjukkan plester yang berwarna kuning, tidak berbau dan kering. Hasil uji kelembapan air F(1) $1,168 \pm 0,009$ %; F(2) $1,841 \pm 0,019$ % dan F(3) $2,584 \pm 0,025$ %. Hasil uji pelepasan F(1) $364,865 \pm 0,701 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$; F(2) $397,212 \pm 0,441 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ dan F(3) $439,277 \pm 0,559 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. Berdasarkan penelitian ini, perbandingan 3:7 dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K-15 dan etil selulosa (EC) N-20 adalah kombinasi yang terbaik untuk sediaan *patch* meloksikam karena konsistensi bentuk fisik, nilai prosentase kelembapan air dan nilai *flux* pelepasan yang dihasilkan lebih besar dari perbandingan lainnya.

Kata kunci: plester, meloksikam, hidroksipropilmetilselulosa, etilselulosa

Pendahuluan

Meloksikam merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) golongan asam enolat turunan oksikam [1]. Mekanisme kerja meloksikam adalah menghambat sintesis enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan prostaglandin [2]. Penggunaan meloksikam secara oral dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi pencernaan dan pendarahan sehingga tidak sesuai untuk pasien pengobatan reumatoid dengan tukak lambung. Untuk menghindari efek samping yang besar pada penggunaan peroral maka obat ini dikembangkan menjadi bentuk sediaan *transdermal* [3].

Penghantaran *transdermal* merupakan penghantaran obat melalui berbagai lapisan kulit untuk menuju aliran sistemik [4]. Salah satu bentuk sediaan yang dapat digunakan dalam penghantaran obat melalui kulit adalah plester. Sediaan *transdermal* plester dibedakan menjadi dua, yaitu: *membrane controlled* dan *matrix controlled* [5]. Pada penelitian ini, dibuat plester *matrix* karena plester *matrix* memiliki pelepasan yang terkontrol, pembuatannya yang relatif lebih mudah, cepat dan biayanya relatif murah [6,7]. Sebagai *matrix* digunakan polimer dalam bentuk campuran. Polimer ada 2 jenis yaitu polimer hidrofilik yang akan membentuk pori-pori untuk membantu pelepasan obat contohnya hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan polimer hidrofobik sebagai barier penahan contohnya etil selulosa (EC) [8,9].

Pada penelitian ini akan dibuat plester tipe *matrix* dengan bahan aktif meloksikam dengan kombinasi polimer HPMC K-15 dan EC N-22 dengan perbandingan 1:9 ; 2:8 ; 3:7.

Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan adalah Pembuatan plester, pengujian organoleptis, *moisture content* dan pelepasan meloksikam.

Alat yang digunakan adalah SEM (*Hitachi TM 3000*), spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*) dan *ultrasonic cleaner* (*Elmasonic E 30H*). Bahan yang digunakan adalah meloksikam (PT. Dexa Medica), hidroksipropil metilselulosa (PT.Brataco), etil selulosa (PT. Brataco), propilen glikol (PT. Brataco), polietilenglikol 400 (PT.Brataco), *backing patch* (PT. Hisamitsu) kalium klorida (PT. Brataco), kalium fosfat dibasik (PT.

Brataco), natrium fosfat dibasik (PT. Brataco), natrium klorida (PT. Brataco), akuadestilata.

Plester meloksikam tipe *matrix controlled* dengan perbandingan polimer dibuat dengan berat 0,500 gram. Susunan formula plester meloksikam dapat dilihat pada Tabel 1. HPMC K-15 dilarutkan dengan metanol, EC N-22 dilarutkan dengan etanol 96%. Kemudian ditambahkan dengan bahan aktif yang sudah dilarutkan dalam propilen glikol dan polietilenglikol. Selanjutnya larutan polimer dan obat yang sudah dicampur dengan bantuan ultrasonik dituang ke dalam cetakan dikeringkan di suhu ruang selama 24 jam.

Pengujian kelembapan air dilakukan dengan cara menyimpan sediaan plester yang telah ditimbang di dalam desikator yang mengandung kalsium klorida pada suhu ruang selama 24 jam [10].

Pengujian pelepasan plester meloksikam dimasukkan dalam sel difusi dan ditempatkan masing-masing ke dalam alat uji disolusi. Studi in vitro dilakukan dengan medium disolusi (dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5$ °C) adalah 500 mL) dengan kecepatan putar 50 rpm. Proses dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL kemudian di analisis dengan menggunakan spektrofotometer UV(*Genesys 10S UV-vis*) pada panjang gelombang 364 nm.

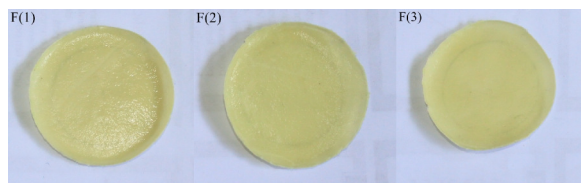
Hasil kelembapan dan laju pelepasan dianalisis menggunakan uji Anova satu arah dengan tingkat percaya 95% ($\alpha = 0,05$) jika diperoleh hasil yang berbeda signifikan maka dilanjutkan dengan uji Post Hoc Test dengan melihat nilai LSD (*Least Significant Difference*) dengan menggunakan program SPSS 17.0.

Tabel 1. Susunan Formula

Komposisi	F (1)	F (2)	F (3)
Meloksikam	7,5	7,5	7,5
HPMC	19,25	38,5	57,75
EC	173,25	154	134,75
Propilen Glikol	150	150	150
PEG 400	150	150	150

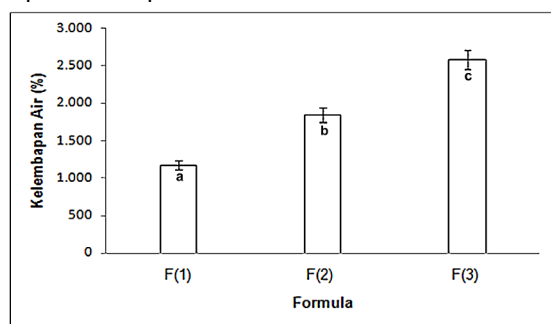
Hasil Penelitian

Hasil organoleptis sediaan plester meloksikam dapat dilihat pada Gambar 1. Plester meloksikam yang dihasilkan berwarna kuning, tidak berbau dan kering.



Gambar 1. Sediaan Plester yang dihasilkan.

Hasil pengujian prosentase kelembapan air dapat dilihat pada Gambar 2.

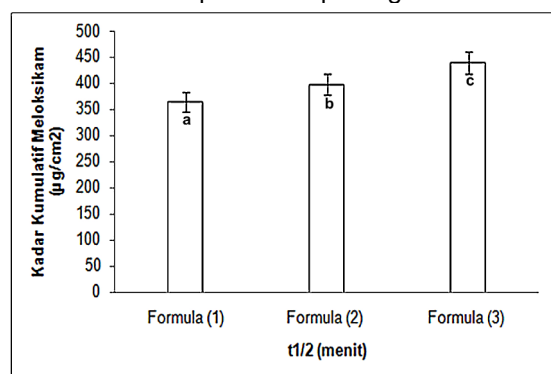


Gambar 2. Histogram rata-rata kelembapan air (%) \pm SD pada plester meloksikam.

Ket : Perbedaan huruf menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$), ($n=9$).

Data prosentase kelembapan air diuji statistik menggunakan One-Way Anova dengan taraf signifikansi 95%. Uji Statistik One-Way Anova memperlihatkan nilai $p=0,000$. Nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan setidaknya antar 2 formula yang berbeda. Kemudian dilakukan Uji Post Hoc Test dengan mengamati nilai LSD untuk mengetahui formula yang memiliki perbedaan signifikan. Hasil Uji Post Hoc Test menunjukkan adanya perbedaan pada seluruh formula yang diketahui dari nilai $p < 0,05$.

Hasil pengujian laju pelepasan meloksikam secara *in vitro* dapat dilihat pada gambar 3.

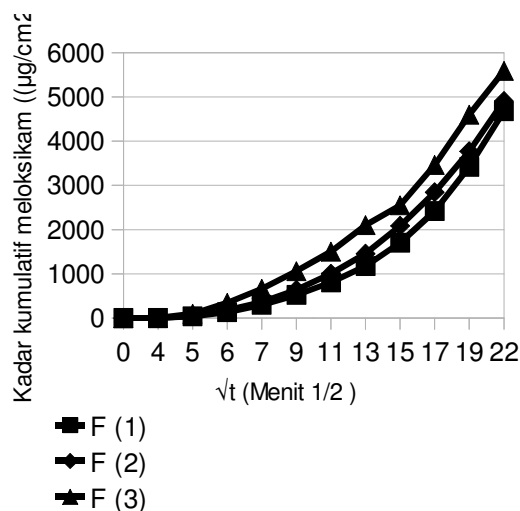


Gambar 3. Histogram rata-rata laju pelepasan \pm SD ketiga sediaan plester meloksikam.

Ket : Perbedaan huruf menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$), ($n=9$).

Hasil laju pelepasan meloksikam diuji statistik menggunakan One-Way Anova dengan taraf signifikansi 95%. Uji Statistik One-Way Anova memperlihatkan nilai $p=0,000$. Nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan setidaknya antar 2 formula yang berbeda. Kemudian dilakukan Uji Post Hoc Test dengan mengamati nilai LSD untuk mengetahui formula yang memiliki perbedaan signifikan. Hasil Uji Post Hoc Test menunjukkan adanya perbedaan pada seluruh formula yang diketahui dari nilai $p < 0,05$.

Profil pelepasan meloksikam dalam sediaan plester dapat dilihat pada gambar 4. Profil pelepasan meloksikam dalam selama 480 menit (8 jam) menunjukkan nilai flux $F(3) > F(2) > F(1)$.



Gambar 4. Profil pelepasan meloksikam dalam sediaan plester.

Pembahasan

Pada Penelitian ini evaluasi plester yang dilakukan adalah pengujian organoleptis, kelembapan air dan pelepasan meloksikam secara *in vitro*. Pengujian organoleptis dilakukan terhadap sediaan plester untuk melihat tampilan luar sediaan plester telah memenuhi persyaratan estetika atau tidak. Pengamatan organoleptis dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi warna, bau dan kekeringan.

Pengujian kelembapan air dilakukan untuk mengetahui besar kandungan air pada sediaan plester. Semakin tinggi nilai prosentase kelembapan air dapat menurunkan aseptabel dan menurunkan efektivitas sediaan plester [9]. Berdasarkan gambar 2 dapat dilihat bahwa prosentase kelembapan air meningkat dari

$F(3) > F(2) > F(1)$. Nilai prosentase kelembapan air $F(3)$ $2,584 \pm 0,025 \%$, $F(2)$ $1,841 \pm 0,019 \%$, $F(1)$ $1,168 \pm 0,009\%$. Peningkatan nilai prosentase kelembapan air dikarenakan oleh peningkatan jumlah polimer hidrofilik seperti HPMC dalam plester tipe *matrix* [11]. Penambahan *plasticizer* dapat mempengaruhi prosentase kelembapan air, *plasticizer* yang digunakan adalah PEG 400 yang bersifat hidrofilik sehingga akan membantu meningkatkan prosentase kelembapan air [12].

Pengujian pelepasan bertujuan untuk mengetahui jumlah meloksikam yang tertransportasi melalui *backing* plester tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pada gambar 4 dapat dilihat bahwa hasil laju pelepasan menunjukkan nilai *flux* plester $F(3) > F(2) > F(1)$. Nilai *flux* $F(3)$ $439,277 \pm 0,559 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$, $F(2)$ $397,212 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2} \pm 0,441$, $F(1)$ $364,865 \pm 0,701 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Peningkatan *flux* dikarenakan oleh peningkatan jumlah polimer HPMC dalam plester tipe *matrix*. Polimer HPMC merupakan komponen hidrofilik, ketika kontak dengan medium disolusi maka akan terbentuk pori-pori sehingga akan membantu pelepasan obat dalam sediaan [11].

Simpulan dan Saran

Peningkatan komposisi polimer hidrofilik HPMC dan penurunan polimer hidrofobik EC dapat mempengaruhi peningkatan nilai prosentase kelembapan air dan laju pelepasan meloksikam dalam sediaan plester. Komposisi antara polimer HPMC K-15 dan EC N-22 yang menghasilkan laju pelepasan tertinggi terdapat pada formula 3.

Berdasarkan kesimpulan, saran peneliti adalah perlu dilakukan penelitian uji stabilitas dan pengujian penetrasi *in vitro*.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada PT. Dexa Medica dan PT. Hisamitsu Pharma yang telah memberikan bantuan berupa bahan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Sweetman, S. C. Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [2] Jayaprakash S., Ramkanth S., Anitha P., Alagusundaram M., Saleem M., Chetty

- M.C. Design and evaluation of monolithic drug in adhesive transdermal patches of meloxicam. Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011; 8 (2): 25-43.
- [3] Kasliwal, N., Derle, D., Negi, J., and Gohil, K. Effect of Permeation Enhancers on The Release and Permeation Kinetics of Meloxicam Gel Formulations through Rat Skin. Asian J Pharm Sci; 2008. 3 (5): 193-199.
- [4] Ranade, V. V., and Hollinger, M. A.. Drug Delivery Systems. Second Edition. CRC Press LLC; 2004.
- [5] Dhiman S., Singh T.G., Rehni A.K.. Transdermal Patches: A Recent Approach To New Drug Delivery System. Int J Pharm Pharm Sci ; 2011. 3, Suppl 5.
- [6] nsel, H. C., Allen, L. V., and Popovich, N. G. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1999
- [7] Arunachalam, A., .Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap. M., Sethuraman, S., Ashutoshkumar, S., Transdermal Drug Delivery System: A Review. Current Pharma Research; 2010. 1 (1): 70-81.
- [8] Manish Jaimini and Abhay Kothari. Sustained Release Matrix Type Drug Delivery System. Sitapura Jaipur : Dept. of Pharmaceutics Jaipur College of Pharmacy. JDDT; 2012. 2 (6), 142-148.
- [9] Sari K. Pengaruh Komposisi Polimer Hidroksi Metil Selulosa (HPMC) K15 dan Etil Selulosa (EC) N22 terhadap Pelepasan Piroksikam dari Basis Sediaan Patch. Skripsi, Surabaya; 2007.
- [10] Yadav, B., Saroha, K., and Sharma, B.. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. Int J Curr Pharm. Res. 3 (3): 98-108; 2011.
- [11] Garala, Kevin C., Anil J.Shinde., Pratik H. Shah. Formulation and In-Vitro Characterization Of Monolithic Matrix Transdermal System Using HPMC/Eudagrit S 100 Polymer Blends. Int J Pharm Pharm Sci ; 2009. 1: 108-120.
- [12] Dittrich, Millan and Snejdova Eva, Pharmaceutical Applications of Plasticizer Polymers. In: Luqman M. (Eds), Recent Advances in Plasticizer; 2012.